

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N^o 408

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michel EON

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 5 avril 1914, à Dreux (Eure-et-Loir).

Action du 852 et du 915 Fourneau
sur le
Paludisme humain et aviaire

Contribution à l'étude
de la Chimiothérapie du Paludisme

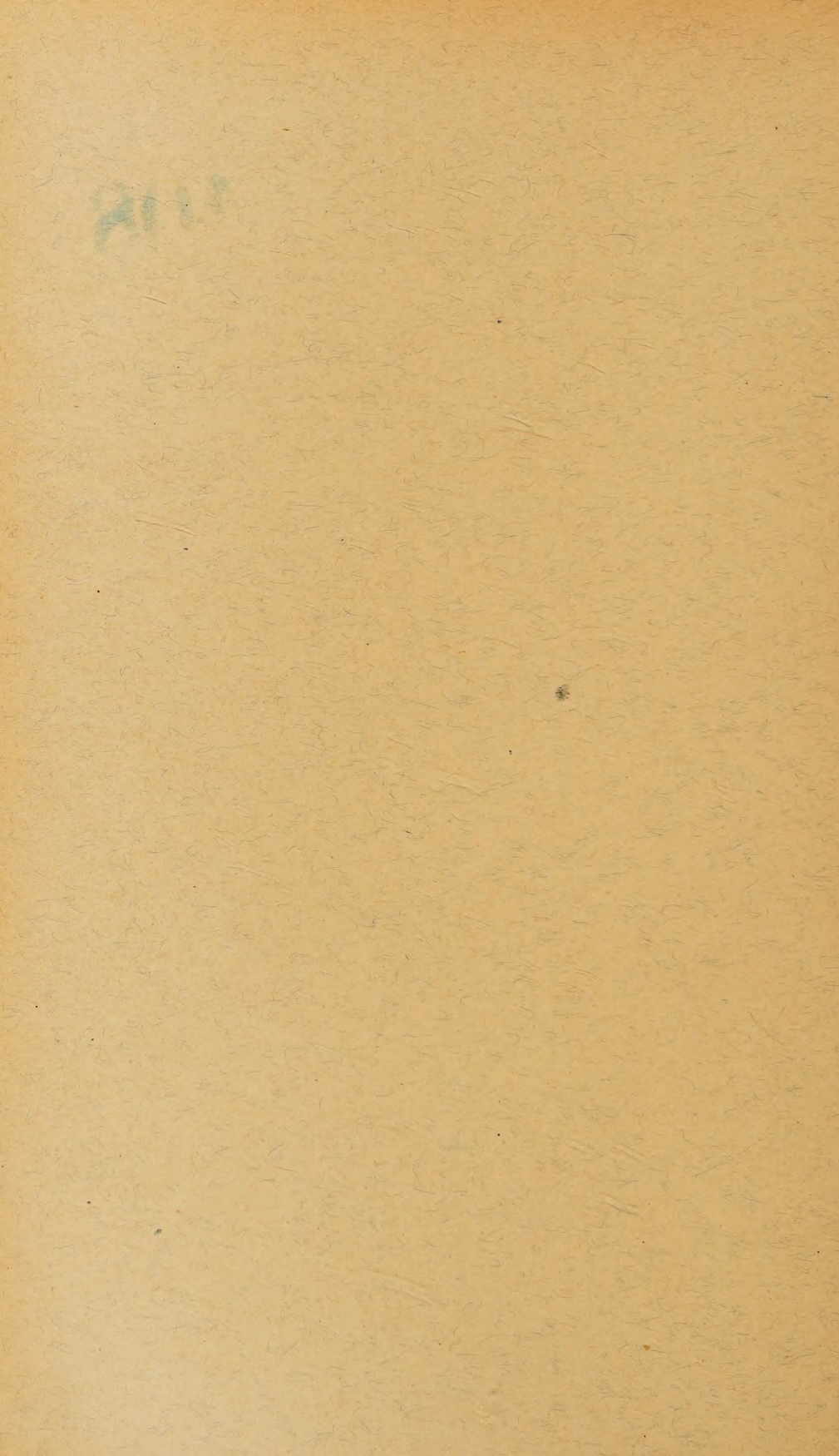
Président : E. BRUMPT, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938



FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michel EON

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 5 avril 1914, à Dreux (Eure-et-Loir).

**Action du 852 et du 915 Fourneau
sur le
Paludisme humain et aviaire**

**Contribution à l'étude
de la Chimiothérapie du Paludisme**

Président : E. BRUMPT, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie médicale et générale	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	N...
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER
	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
	LEREBOULLET.
	NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIER.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	DOGNON Physique.
BARIETY Pathologie médicale.	FEY Urologie.
BENARD (Henri) Pathologie médicale.	FUNCK Pathologie chirurgicale.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BEZANÇON	GASTINEL Bactériologie.
(Justin) Hydrologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Patholo-
BOULIN Pathologie médicale.	gie chirurgicale.
BULLIARD Histologie.	GAYET Physiologie.
CATHALA Pathologie médicale.	DE GENNES .. Pathologie médicale.
CHEVALLIER .. Pathologie médicale.	GIROUD Histologie.
COSTE Pathologie médicale.	HAGUENAU.... Pathologie médicale.



II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LE LONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.

MM.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.
 AGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.

MM.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 PHILIBERT ... Bactériologie.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULE.
 CHABROL.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LERY-RADOT
 SEZARY. } Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROCC.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 MOURE.
 QUENU.
 SCHWARTZ.
 VELTER. } Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE. } Clinique obstétricale.
 METZGER.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PERE

A MA MERE

AUX MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR E. BRUMPT

*Qui nous a accueilli dans son laboratoire
et a bien voulu nous faire l'honneur de
présider cette thèse. En témoignage de nos
sentiments respectueux et reconnaissants.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PHILIPPE DECOURT

*Qui a inspiré et guidé cette thèse. Qu'il
veuille bien accepter mes respectueux re-
merciements.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. HOVELACQUE

*En témoignage de reconnaissance pour
le précieux enseignement qu'il nous a
donné.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Externat :

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS BAZY

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE PRUVOST

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS BOIDIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR FRANCIS RATHERY

MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES PAISSEAU

MONSIEUR LE DOCTEUR LUCIEN ROUQUES

Médecin des Hôpitaux.

A MES MAÎTRES
DE L'INSTITUT DE MÉDECINE COLONIALE

AVANT-PROPOS

La chimiothérapie du paludisme a fait de grands progrès au cours de ces dernières années. Plusieurs produits synthétiques nouveaux ont été créés. Parmi eux, le 852 F et son sel stovarsolé le 915 F sont relativement peu connus malgré l'intérêt qu'ils paraissent présenter. Nous avons cru bon de reprendre cette étude en groupant les divers documents publiés ou inédits concernant ces deux médicaments synthétiques. Nous avons complété ces travaux par quelques expériences sur le *Plasmodium gallinaceum*, réalisées dans le laboratoire du Professeur E. BRUMPT sur une souche de ce parasite rapportée par lui de Ceylan; les directives techniques de cette étude nous ont été données par le Docteur Ph. DECOURT qui nous a fourni en outre les divers documents inédits insérés dans ce travail.

Nous espérons apporter ainsi une contribution utile à la lutte contre le paludisme, fléau des pays chauds.

INTRODUCTION

Les parasites du paludisme humain sont des protozoaires du genre *Plasmodium* qui vivent dans les hématies et se multiplient dans le sang par reproduction asexuée; ils accomplissent d'autre part un cycle sexué chez l'homme puis chez les moustiques du genre *Anophèles*; ce sont ces insectes qui dans les conditions naturelles transmettent par piquûre la maladie d'homme à homme.

Les formes asexuées du *Plasmodium*, ou schizontes, provoquent en se développant les accès de fièvre, qui sont liés, probablement, à l'éclatement simultané des globules rouges hébergeant les parasites.

C'est donc aux schizontes que doit s'attaquer le traitement curatif, individuel, des accès palustres.

Les formes sexuées ou gamètes, comprenant des éléments mâles et femelles, ne donnent pas d'accès, mais, en continuant leur cycle dans le corps de l'anophèle, constituent l'élément contagieux.

Ce sont les gamètes qu'il importe de détruire dans le traitement prophylactique collectif du paludisme.

Quatre variétés différentes de plasmodes peuvent se développer chez l'homme :

Plasmodium vivax, qui provoque la tierce bénigne.

Plasmodium falciparum, agent de la tierce maligne ou fièvre estivo-automnale.

Plasmodium malarix, responsable de la fièvre quarte.

Les deux premières variétés (*vivax* et *falciparum*) se rencontrent très fréquemment dans les pays impaludés. Le *P. malarix* est plus rare bien qu'on trouve cette variété dans tous les pays impaludés et qu'elle représente parfois un pourcentage appréciable des infestations dans quelques régions.

La quatrième variété est extrêmement rare; c'est le *Plasmodium ovale*, découvert en 1914 par CRAIG, identifié par STEPHENS en 1922, qui se rapproche morphologiquement beaucoup du *Plasmodium vivax* et qui est beaucoup plus sensible que les autres variétés à la thérapeutique. Nous ne ferons donc allusion, dorénavant, qu'aux trois principaux Plasmodes.

*
**

Chaque variété plasmodiale, chaque forme parasitaire, sexuée ou asexuée, réagit d'une façon différente aux divers médicaments que la chimie propose à la thérapeutique.

QUININE.

La quinine détruit rapidement les schizontes des trois espèces parasitaires. Elle agit médiocrement sur les gamètes des *Plasmodium vivax* et *Plasmodium malarix*, aucunement sur les gamètes du *Plasmodium*

falciparum, espèce la plus répandue en même temps que la plus dangereuse.

La découverte de médicaments antipaludiques de synthèse dans la série des dérivés quinoléiques a apporté la première thérapeutique active sur les gamètes.

PRAEQUINE.

La Plasmochine ou Praequine a été créée par SCHULEMANN, qui a publié sa formule en 1927.

C'est un N diéthylamino isopentyl 8 amino 6 méthoxyquinoléine.

Son activité dans le paludisme aviaire a été trouvée par ROEHL (1926). Elle a été essayée ensuite dans le paludisme humain par SIOLI (1926), ROEHL (1927) et MUHLENS (1926) et depuis par de très nombreux auteurs.

La Praequine agit électivement sur les formes sexuées spécialement sur les corps en croissant, gamètes du *P. falciparum* qui s'étaient toujours montrés jusqu'alors résistantes à la thérapeutique; son action est moindre sur les formes asexuées des *plasmodium vivax* et *plasmodium malariae*, très faible sur les schizontes de *P. falciparum*, tout au moins aux doses thérapeutiques.

RHODOQUINE.

La Rhodoquine ou 710 F. a été créée par FOURNEAU; sa formule a été publiée en 1931.

C'est la 6 méthoxy 8 diéthylamino propyl-amino quinoléine.

Son action sur le paludisme des oiseaux a été étudiée par FOURNEAU et ses collaborateurs (1931) et par les Frères SERGENT (1931). Elle a été expérimentée dans le paludisme humain par MONIER (1931), SAUTET (1932), MASSIAS (1933), SICAULT et Ph. DECOURT (1933 et 34).

Comme la Praequine, elle a une action élective sur les gamètes; aux doses thérapeutiques, l'action sur les schizontes est faible.

TOXICITE ET POSOLOGIE DE LA PRAEQUINE ET DE LA RHODOQUINE

La tolérance de l'organisme pour la Praequine est variable. Ce médicament est normalement très bien supporté lorsqu'il est administré à des doses totales ne dépassant pas 0 gr. 20 chez l'adulte. Exceptionnellement, il a pu être mal toléré à la dose de 0 gr. 02 par jour (rapport des auteurs italiens à la Société des Nations 1937).

Les principaux signes d'intolérance sont la cyanose et les gastralgies avec vomissements. On a pu observer d'autres symptômes : troubles cardiaques (tachycardie, extra systoles, cardialgie). Certains auteurs ont attribué au médicament quelques cas d'ictère et des fièvres bilieuses hémoglobinuriques.

La tolérance de l'organisme pour la Rhodoquine est également variable et s'abaisserait avec le mauvais état général des malades et le degré hygrométrique de l'atmosphère (Ph. DECOURT). L'intolérance est marquée par des gastralgies, des vertiges, plus rarement à doses élevées par des troubles de la coordination, des parésies, de la diplopie.

Chez l'homme comme chez l'animal la Praequine et la Rhodoquine sont supportées à des doses sensiblement équivalentes et ont une activité semblable.

Mais, en dehors des gastralgies, les principaux signes d'intolérances sont différents pour chacun d'eux. Ph. DECOURT (1936) indique que ces médicaments possèdent, semble-t-il, une « électivité toxique » pour certains éléments embryologiquement différents : mésodermiques (hématies — myocarde) pour la Praequine, ectodermiques (cellules nerveuses) pour la Rhodoquine. Se basant sur ces faits il a pensé que l'association (Rodopréquine) des deux médicaments devait additionner les activités et laisser dissociées, au moins partiellement, les toxicités de ses composants. Des expériences sur l'animal et des essais cliniques ont montré l'exactitude de cette conception.

La posologie de ces médicaments gaméticides qui oscillait suivant les auteurs entre 0 gr. 40 et 0 gr. 80 (dose totale) a été fixée par Ph. DECOURT (1934) à 0 gr. 03 par jour pendant 3 jours (dose totale 0 gr. 09). Dans certains cas SICAULT et MESSERLIN (1936) prolongent le traitement pendant 2 jours (dose totale 0 gr. 15).

QUINACRINE.

L'Atébrine ou Quinacrine est issue des travaux de MIETSCH et MAUS, en 1930. Ce médicament (dichlorhydrate de la chloro 2 diéthylamino 5 méthoxy 7 Acridine) n'appartient pas à la même série chimique que le 852 F et le 915 F dont l'étude est le but de notre travail.

Nous ne pouvons, cependant, le passer sous silence; outre son importance capitale dans la thérapeutique

du paludisme, il présente certaines analogies chimiques avec les corps que nous étudions plus spécialement : en effet, la Quinacrine est un colorant dérivé de l'acridine qui comporte une chaîne latérale identique à celle qui est fixée sur un noyau quinoléique dans la Praequine.

De plus, comme nous le verrons, l'activité du 852 et du 915 sur les formes asexuées se rapproche de celle de la Quinacrine.

Enfin, l'étude de ce corps dans l'infection à *plasmodium praecox* (*relictum*) du canari, et dans l'infection du calfat par l'*Phaemoproteus paddae* a permis à KIKUTH, en 1932, de préciser les techniques donnant le moyen de distinguer, par des essais sur l'oiseau, deux types de médicaments correspondant aux actions schizonticide et gaméticide chez l'homme. C'est ainsi que dès les essais sur le paludisme aviaire, la Praequine et la Rhodoquine peuvent être rangées dans la classe des gaméticide, la Quinacrine dans la classe des schizonticides.

Les techniques d'essai en usage dans les laboratoires de recherches utilisent surtout deux espèces d'hématozoaires :

1° Le *Plasmodium relictum* (*praecox*), parasite des passereaux, qui se laisse inoculer avec une grande facilité aux canaris : quelques jours après l'inoculation, l'oiseau présente dans son sang périphérique de nombreux schizontes et quelques gamètes qui peuvent être assimilés aux schizontes et aux gamètes des affections humaines dans leur morphologie comme

dans les réactions qu'ils présentent vis-à-vis des agents thérapeutiques. C'est le test le plus commode pour la recherche de l'action schizonticide.

2° Un second test a été préconisé en Allemagne par COLLIER (1929) et en France par FOURNEAU et BOVET (1931) : l'infection chronique spontanée du calfat (*Padda oryzivora*) par l'*Haemoproteus paddae*; on ne rencontre dans le sang périphérique de ces oiseaux que les formes sexuées, assimilables dans leur comportement vis-à-vis des agents thérapeutiques aux gamètes des plasmodes humains. Effectivement les produits actifs sur les *Haemoproteus* des calfats sont précisément ceux qui, dans le paludisme humain, agissent électivement sur les gamètes (produits gamétocides); ceux qui, tout en montrant une action sur les schizontes du *Plasmodium praecox* chez le canari, sont sans action sur les *Haemoproteus* du calfat, sont des produits au contraire électivement schizonticides.

L'application de ces techniques d'essai à des séries de corps étudiés dans le laboratoire de chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur a permis à FOURNEAU (E.), TREFOUEL (J. et Mme J.), BOVET (D.), BENOIT (G.) et Mlle L. DEMANCHE, de déceler l'intérêt que pouvaient présenter, dans la thérapeutique du paludisme, le produit 852 F. et son sel de Stovarsol, le 915 F que nous aïlons étudier maintenant plus longuement.

En poursuivant leurs recherches sur les homologues supérieurs de la Plasmodine, FOURNEAU et ses collaborateurs ont constaté que par l'allongement de la chaîne diaminée fixée sur le noyau méthoxy-

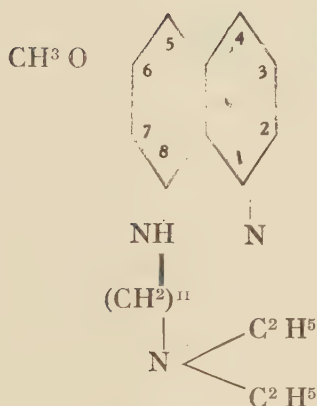
quinoléinique l'action sur les gamètes s'atténuait alors qu'au contraire, fait inattendu, l'action sur les schizontes augmentait au point que, dans l'infection à *Plasmodium praecox (relictum)* du canari, le coefficient chimiothérapeutique du terme en C^{II} dépassait notablement celui des autres corps de la même série à chaîne plus courte :

« D'autre part, cet allongement progressif de la
« chaîne latérale des aminoquinoléines modifiait
« leurs propriétés physiologiques et toxiques : les
« termes en C³, C⁴ C⁹ étant relativement toxiques
« par rapport aux termes en C² d'une part et en C^{II}
« de l'autre.

« Cette toxicité semble liée, au moins en partie, à
« des propriétés anesthésiques locales que possèdent
« la Plasmochine et les dérivés voisins, propriétés
« qui, pour des médicaments contre le paludisme,
« sont nettement gênantes et même dangereuses,
« puisqu'elles leur confèrent une toxicité nerveuse
« et cardiaque considérable. »

C'est le terme en C^{II}, créé en 1933 par FOURNEAU, TRÉFOUEL et leurs collaborateurs, qui est désigné sous le n° 852 F. Il a été plus spécialement étudié sur le canari et le calfat par D. BOVET et Mlle L. DEMANCHE (1933), D. BOVET, Mlle BENOIT et R. ALTMAN (1934).

Le 852 F est le 8 Diéthylamino undecylamino 6 méthoxy quinoléine. Sa formule en partie développée peut être représentée de la façon suivante :



Le 852 se présente sous la forme d'un liquide visqueux, de couleur jaune citrin, bouillant à 252° sous une pression de 0,64 mm. de mercure.

Le poids moléculaire de la base est 399¹.

TOXICITE DU 852 F.

BOVET et Mlle DEMANCHE (1933) ont étudié la toxicité du 852 sur différents animaux. Ils ont trouvé comme doses toxiques : chez le calfat et le canari, par voie sous-cutanée 0 gr. 005 par 20 gr.; chez la souris par voie sous-cutanée 0 gr.008 par 20 grammes; chez le lapin, par voie sous-cutanée 0 gr. 400 par kg; chez le lapin, par voie intraveineuse 0 gr. 02 par kg.

Il est intéressant de comparer la toxicité du 852 avec celle de la Praequine et celle de la quinine : Voici les chiffres rappelés par les auteurs précédents :

(1) Les renseignements chimiques inédits concernant le 852 et le 915 ont été aimablement fournis par M. TRÉFOUEL.

(La lettre F. indique que la toxicité a été trouvée dans le laboratoire de Monsieur le Professeur FOURNEAU; les lettres W. et H. par WEESE et HECHT).

Doses toxiques :

Pour le calfat, par voie sous-cutanée 0 gr. 0002 (F.), par 20 gr.; chez la souris, par voie sous-cutanée 0 gr. 0008 (W. et H.), par 20 gr.; chez le lapin, par voie sous-cutanée 0 gr. 02 (F. et W. et H.) par kg.; chez le lapin, par voie intraveineuse 0 gr. 0035 (F. et W. et H.), par kg.

Pour la quinine, les doses toxiques sont les suivantes : chez la souris, par voie sous-cutanée, 0 gr. 014 (W. et H.), par 20 gr.; chez le lapin, par voie sous-cutanée, 0 gr. 50 (W. et H.), par kg; chez le lapin, par voie intraveineuse, 0 gr. 10 à 0 gr. 15 (W. et H.) par kg.

On voit, d'après ces chiffres que les doses toxiques de 852 ne sont inférieures que de $\frac{1}{3}$ en moyenne à celles de la quinine. Ajoutons que : « par rapport à l'Atébrine, la toxicité est très voisine chez l'oiseau et chez la souris, 2 fois plus faible chez le lapin par voie intraveineuse, plus de 4 fois par voie sous-cutanée ».

ESSAIS SUR LE CALFAT.

Des essais sur l'*Haemoprotéus paddae* chez le calfat ont été effectués par ces auteurs pour rechercher l'action gaméticide en même temps que la toxicité du produit.

« Dans les essais le 852 F a toujours été administré

sous forme de chlorhydrate neutre, préparé au moment de l'emploi, les doses étant calculées en poids de base ».

« Ce qu'il y a de remarquable avec le produit 852, c'est qu'il est très peu toxique... La dose maxima tolérée par le calfat, par voie sous-cutanée, est de 0 gr. 002; à 0 gr. 0006 l'action sur l'infection est encore forte, les oiseaux étant stérilisés pendant 10 jours; à 0 gr.00015 le produit agit encore, mais incomplètement ».

« Le coefficient chimiothérapeutique (dose maxima tolérée : dose minima active) de ce produit est donc 3, plus faible que celui de la Plasmochine (40) et de la Rhodoquine (100), plus fort que celui de la quinine et de l'Atébrine, ces deux produits étant inactifs.

ESSAIS SUR LE CANARI.

Les essais sur le canari étaient destinés à étudier à la fois la toxicité du produit sur cet oiseau et sur l'action schizonticide.

« L'action sur l'infection du canari a été étudiée en suivant exactement la technique indiquée par ROEHL (1926); traitement pendant six jours à dater du jour de l'inoculation, et recherche de la dose la plus faible capable de retarder d'au moins trois jours l'apparition des parasites dans le sang périphérique (ceux-ci apparaissent régulièrement le sixième jour chez les oiseaux témoins). Les traitements ont été faits, comme chez le calfat, par voie sous-cutanée.

« La dose toxique est de 0 gr. 005, la dose maxima

tolérée de 0 gr.002, la dose minima active de 0 gr. 00002. Le coefficient chimio-thérapeutique est donc de 100. Ce chiffre est extrêmement élevé par rapport à ceux obtenus avec l'Atébrine (30), la quinine (4) et la Plasmochine (30).

« En comparant les indices chimiothérapeutiques obtenus avec le produit 852 sur le canari et sur le calfat, l'on doit conclure que son action ne s'exerce pas électivement sur les gamètes, comme dans le cas de la Plasmochine, puisque son coefficient est beaucoup plus élevé sur le *Plasmodium* que sur l'*Haemoproteus*, mais que, d'autre part, il n'est pas dépourvu d'action sur les gamètes comme la quinine ou l'Atébrine. Déjà l'expérience sur l'animal permettait donc de prévoir une action simultanée de ce produit sur les schizontes et sur les gamètes, que la clinique a pu ensuite pleinement vérifier. Le 852 semble être le premier des médicaments réellement actif contre le paludisme qui présente cet amphotropisme d'action ».

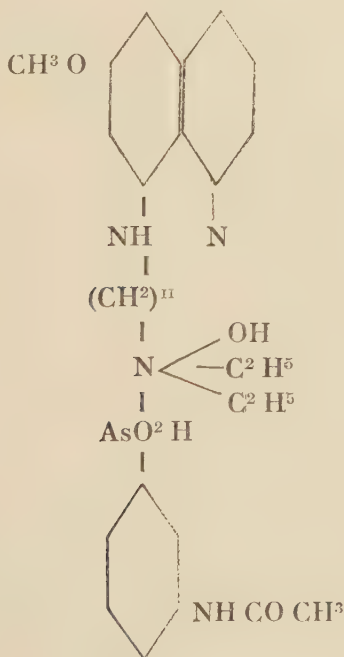
ESSAIS SUR LE PLASMODIUM PADDÆ.

Le 852 F a été expérimenté également par E. BRUMPT et BOVET (1936), sur des calfats infectés simultanément par le *Plasmodium paddæ* et par l'*Haemoprotéus paddæ*; le *Plasmodium paddæ* se comportant vis-à-vis des agents thérapeutiques comme le *Plasmodium relictum* du canari.

915 F.

Le 852 F. est un liquide qui ne peut être utilisé aisément en thérapeutique humaine que sous forme d'un sel; dans ce but, FOURNEAU, TRÉFOUEL et leurs collaborateurs ont préparé le Chlorhydrate qui ne leur a pas paru satisfaisant, puis l'acétyl-amino-oxy-phénylarsinate de 852 par combinaison d'une molécule de Stovarsol avec 1 molécule de 852 : ce sel est désigné sous le numéro 915.

Le 915 F. se présente sous forme d'une poudre jaune pâle insoluble dans l'eau. Sa formule en partie développée peut être présentée de la façon suivante :



Son poids moléculaire est 674. Un gramme de 915 F. contient 0 gr. 59 de base.

ACTION DU 915 F. SUR LE PALUDISME AVIAIRE.

L'action du 915 F. sur le paludisme aviaire a été beaucoup moins étudiée que celle de sa base, le 852 F.

Aussi, avons-nous effectué une étude du 915 F. sur le *Plasmodium gallinaceum* dans le laboratoire de Monsieur le Professeur BRUMPT. Ce parasite est l'agent du paludisme de la poule domestique, infection qui existe à l'état naturel dans certaines régions asiatiques.

Le *Plasmodium gallinaceum* a été étudié et décrit par E. BRUMPT (1935). La souche que nous avons utilisée a été rapportée de Ceylan par cet auteur et conservée depuis, à son laboratoire, au moyen de passages successifs par diverses espèces de *Stegomyia* qui, ainsi qu'il l'a établi (1936), en sont les vecteurs naturels.

ESSAI DU 915 F. SUR LA POULE INFESTÉE PAR LE P. GALLINACEUM.

Nous avons administré le 915 F. par voie buccale. Ce médicament étant insoluble dans l'eau, nous l'avons émulsionné, soit dans du sirop simple, soit dans une suspension aqueuse de gomme adragante. Nous avons administré une quantité sensiblement

constante d'émulsion (8 à 6 cc.), la proportion de 915 F. étant variable; le liquide est administré à la poule au moyen d'une sonde œsophagienne.

Nous avons utilisé des poules pesant 1 kilog environ; dans presque tous les cas, nous avons administré une dose journalière de 0 gr. 03 de 915 F. par kilog, la durée du traitement variant suivant les essais.

Nous n'avons jamais observé de phénomène toxique chez la poule, même dans un cas où nous avons administré la dose considérable de 0 gr. 27 en trois jours¹.

(1) Comme on le verra plus loin, la toxicité du 915 est, chez l'homme comme chez l'oiseau beaucoup plus faible que celle de la Praequine ou de la Rhodoquine. Il n'en est pas de même chez la souris par voie veineuse. Des essais inédits de M. le Professeur LAUNOY montrent que la dose de 915 laissant au minimum 50 % de survie est comprise entre 0 g. 004 et 0 g. 005 par souris de 20 g. (voie buccale). Cette toxicité est à peine inférieure à celle de la Praequine ou de la Rhodoquine.

MODES D'INOCULATION

Divers procédés peuvent être utilisés au Laboratoire pour infecter un poulet neuf :

1° INOCULATION PAR STEGOMYIAS. Ces moustiques s'élèvent assez facilement au laboratoire lorsqu'ils sont placés à une température convenable et dans une humidité suffisante. Les insectes utilisés couramment sont le *Stegomyia fasciata* et le *Stegomyia albopicta*.

Maintenus entre 22° et 27°, les *Stegomyia*, dès le douzième jour après un repas de sang infectieux pris sur un poulet malade, donnent l'infection à coup sûr aux poulets placés dans leur cage. La durée d'incubation est de cinq à dix jours (BRUMPT 1936).

2° INOCULATION INTRA-PÉRITONÉALE. Le sang d'un poulet en pleine infection est prélevé à une veine de la face interne de l'aile, mélangé avec un tiers environ d'une solution au dixième de citrate de soude, et injecté profondément juste au-dessus et en dedans du pli inguinal. Un centimètre cube du mélange suffit à provoquer une infection qui apparaît en 5 à 10 jours. Les délais d'incubation sont donc les mêmes qu'après incubation par *Stegomyias*.

3° INOCULATION SOUS-CUTANÉE. On pratique une in-

jection de sang virulent comme pour l'inoculation intrapéritonéale, mais l'injection est faite sous la peau de l'aile. Dans ce cas, la durée de l'incubation est de 9 à 11 jours environ, donc un peu plus longue que dans les cas précédents.

4° INOCULATION INTRAVEINEUSE. Nous avons, en outre, effectué des inoculations par voie veineuse. On injecte du sang virulent, préparé comme pour les inoculations intrapéritonéales et sous-cutanées. L'injection est faite dans la veine de l'aile; bien que l'injection soit aisée avec un peu d'habitude, elle s'accompagne presque toujours d'un hématome dû à la fragilité des parois veineuses du poulet.

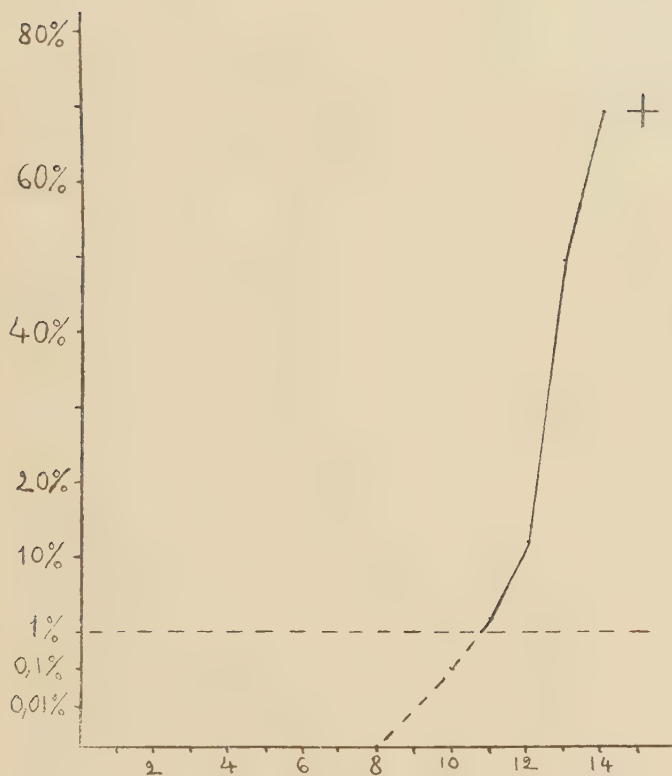
Par cette voie, l'incubation est beaucoup plus courte. On trouve parfois, dès le lendemain, quelques schizontes qui ne tardent pas à se multiplier. On verra plus loin que les essais thérapeutiques précoces prennent un type particulier lorsque le paludisme a été inoculé par cette voie.

EVOLUTION DU PALUDISME EXPERIMENTAL CHEZ LA POULE

Comme nous l'avons vu, la durée d'incubation varie suivant le procédé d'inoculation utilisé. Mais, ensuite, l'évolution de l'infection est à peu près semblable quel qu'ait été le mode d'inoculation.

Dans les formes typiques, les hématozoaires apparaissent dans le sang périphérique, sous forme de schizontes et de mérozoïtes et s'y multiplient rapidement. Les gamètes apparaissent généralement un peu plus tard, bien qu'ils puissent apparaître dès le début; ils sont toujours beaucoup moins nombreux que les schizontes. La proportion des hématies parasitées est considérable, elle monte souvent en 4 à 5 jours à 50 %, et peut atteindre plus de 80 %. Il n'y a pas d'accès thermique, et la symptomatologie est nulle, si ce n'est une pâleur extrême de la crête, témoin d'une anémie intense.

Lorsque le taux des hématies parasitées dépasse 60 %, la mort est la règle si le poulet n'est pas traité. L'affection est plus grave chez les poulets très jeunes que chez les poulets adultes.



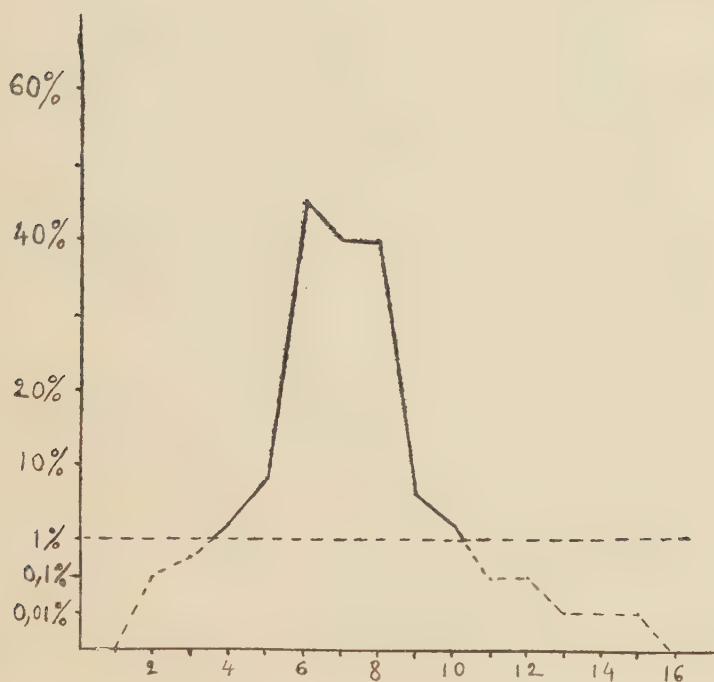
Poulet B1. — A reçu par voie intra-péritonéale 1 cm³ de sang citraté du poulet 17, contenant 1 % d'hématies parasitées (en abscisses les jours d'infestation, en ordonnées les pourcentages d'hématies parasitées).

A l'autopsie, on trouve une rate noirâtre hypertrophiée, et fréquemment un gros épanchement péricardique; sur les coupes histologiques des viscères (cerveau, cervelet, foie, rate, poumons, etc...) on peut trouver, souvent en grand nombre, les « corps bleus » de JAMES. Ce sont des formes parasitaires sans pigment localisées dans les parois endothéliales des capillaires viscéraux.

Dans un certain nombre de cas, le poulet guérit spontanément; la proportion des hématies parasitées reste en plateau deux ou trois jours puis redescend progressivement jusqu'à devenir nulle comme le montre la courbe de l'infection du poulet B¹⁷ prise en exemple.

Au déclin de l'accès, toutes les anciennes hématies parasitées semblent détruites et remplacées par de nouvelles qui naissent rapidement; ces hématies jeunes, qu'on peut considérer comme des formes de régénération sanguine, ont un noyau volumineux, arrondi, dans lequel la chromatine forme des ornements en rayons de roue.

Le poulet peut faire, rarement d'ailleurs, une infection peu intense ou même très bénigne, le pourcentage des hématies parasitées ne dépassant pas 10. Cette évolution bénigne se rencontre quel que soit le mode d'inoculation.



Poulet B17, témoin. — A reçu par voie intra-veineuse 0 cm³ 75 de sang citraté du poulet B6, contenant 60 % d'hématies parasitées (en abscisses, les jours d'infestation, en ordonnées, les pourcentages d'hématies parasitées).

Il serait utile de fixer des tests permettant des essais thérapeutiques précis sur le paludisme de la poule comme ils ont été fixés sur le paludisme du canari ou celui du calfat, d'autant plus que ces tests permettraient d'obtenir vraisemblablement plus de renseignements sur l'action thérapeutique que les essais sur les autres paludismes aviaires. Mais actuellement, en l'absence de tests précis, il est nécessaire d'interpréter les résultats comme en clinique humaine; les indications ainsi obtenues n'en sont d'ailleurs pas moins pleines d'intérêt.

**ESSAIS SUR PALUDISME INOCULÉ
PAR STEGOMYIA OU PAR INJECTIONS
INTRA-PERITONEALE OU SOUS-CUTANÉE**

Nous groupons les essais effectués sur le paludisme inoculé par ces trois voies différentes, les résultats étant sensiblement les mêmes avec ces modes d'inoculation. Nous étudierons à part les essais sur le paludisme inoculé par voie intraveineuse, les résultats n'étant pas identiques.

TRAITEMENT PRÉCOCE. — Il consiste dans l'administration du médicament pendant la période d'incubation. On a vu que, dans ces conditions, chez le canari, les médicaments antipaludiques retardent l'apparition des parasites dans le sang périphérique, et que ce retard constitue le test d'action sur le *P. relictum*. E. BRUMPT, D. BOVET et L. BRUMPT (1937) ont montré qu'aucun des médicaments antipaludiques essayés par eux (Quinacrine, Praequine, Rhodouquine, Quinine), dans les mêmes conditions sur le *P. gallinaceum*, n'est capable de retarder l'apparition des parasites dans le sang, que le paludisme soit inoculé par *Stegomyias* ou par inoculation intrapéritonéale de sang virulent. L'hypothèse la plus vraisemblable, pour expliquer un tel fait, paraît

être l'inactivité des médicaments sur les « corps bleus », formes parasitaires endothéliales découvertes chez la poule. Ceci est en faveur de l'hypothèse faite par Ph. DECOURT (1936) sur l'inefficacité des thérapeutiques chez l'homme entre les rechutes, à cause de la situation réticulo-endothéliale des parasites à cette période.

Le plus généralement, nous avons administré quotidiennement le 915 depuis le jour de l'inoculation jusqu'à l'apparition des parasites dans le sang périphérique; nous avons fait, avec ce médicament, les mêmes constatations que les auteurs précédents avec les autres antipaludiques.

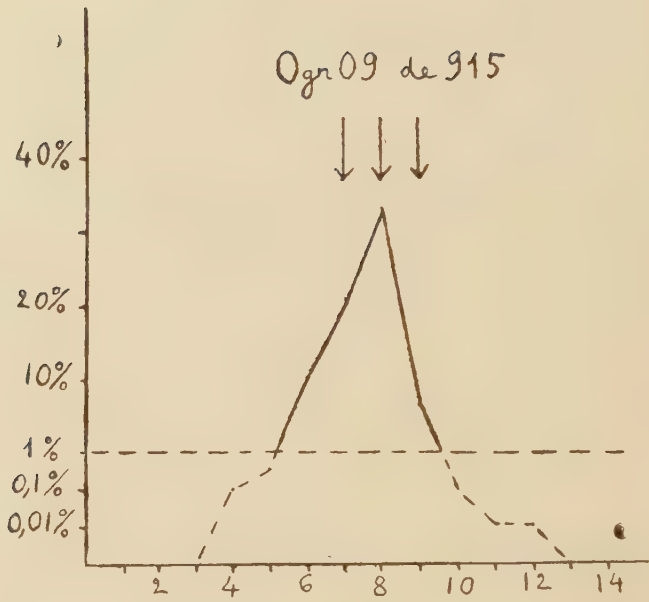
On trouvera dans le tableau (p. 54), l'exemple du poulet G¹, expérience C, qui avait, par piqûres de *Stegomyias*, reçu à partir du lendemain de l'inoculation 0 gr. 03 de 915 par kg et par jour, pendant 7 jours, sans que l'infestation sanguine ait été retardée dans son apparition (9^e jour) ni, semble-t-il, modifiée ensuite dans son évolution.

TRAITEMENT CURATIF. — E. BRUMPT, D. BOVET et L. BRUMPT ont montré (1937) que le traitement curatif, quel que soit le médicament antipaludique essayé, est inactif au début de l'infestation sanguine par *P. gallinaceum*; par contre, il devient actif dès que le taux de l'infestation atteint 10 à 25 % des hématies.

Si un traitement, par un médicament actif, est institué à cette période, on voit les parasites augmenter encore parfois de nombre pendant 24 heures, mais diminuer ensuite rapidement et disparaître du sang

périphérique. L'efficacité thérapeutique est la même si l'on donne une seule dose moyenne, ou si l'on répète pendant plusieurs jours le traitement avec une posologie journalière plus élevée. Il semble que la thérapeutique déclenche un processus de guérison qui continue ensuite, même si le traitement est aussitôt interrompu.

Nous avons obtenu un résultat analogue avec le 915 (voir traitement curatif du poulet G¹ dans le tableau).



Poulet J. — A reçu par voie intraveineuse 0 cm³ 5 de sang citraté du poulet T, contenant 8 % d'hématies parasitées (en abscisses, les jours d'infestation, en ordonnées les pourcentages d'hématies parasitées).

ESSAIS SUR PALUDISME

INOCULE PAR INJECTIONS INTRAVEINEUSES

Nous avons, en outre, effectué des essais de traitement précoce et de traitement curatif avec le 915 après inoculation de sang virulent par voie intraveineuse.

TRAITEMENT PRÉCOCE. — Nous avons observé un retard net de l'infestation sanguine : alors que cette infestation apparaît normalement du 2^e au 4^e jour après l'inoculation par cette voie, elle n'apparaît que vers le 9^e ou le 10^e jour si l'on a pratiqué un traitement précoce par le 915. De plus, l'infestation est généralement beaucoup plus bénigne que celle des poulets témoins.

Ces faits ressortent nettement de l'expérience B rapportée dans le tableau (page 54), 4 poulets ont reçu en même temps la même quantité par voie intraveineuse du même sang virulent. Chez les poulets B¹⁷, B⁴ et B²², qui n'ont pas reçu de traitement précoce, l'infestation apparaît dès le 2^e jour et ne tarde pas à atteindre le taux de 45 % d'hématies parasitées et plus, alors que chez le poulet B³ qui a reçu un traitement précoce pendant les trois premiers jours seulement, l'infestation n'apparaît que le 9^e jour et ne dépassera pas le taux de 0,5 % d'hématies parasitées.

Lorsque les différences ne sont pas aussi marquées, elles n'en restent pas moins nettes. Nous pouvons citer à titre d'exemple l'expérience suivante qui n'est pas rapportée dans le tableau et dans laquelle les deux témoins ont eu une infestation relativement tardive :

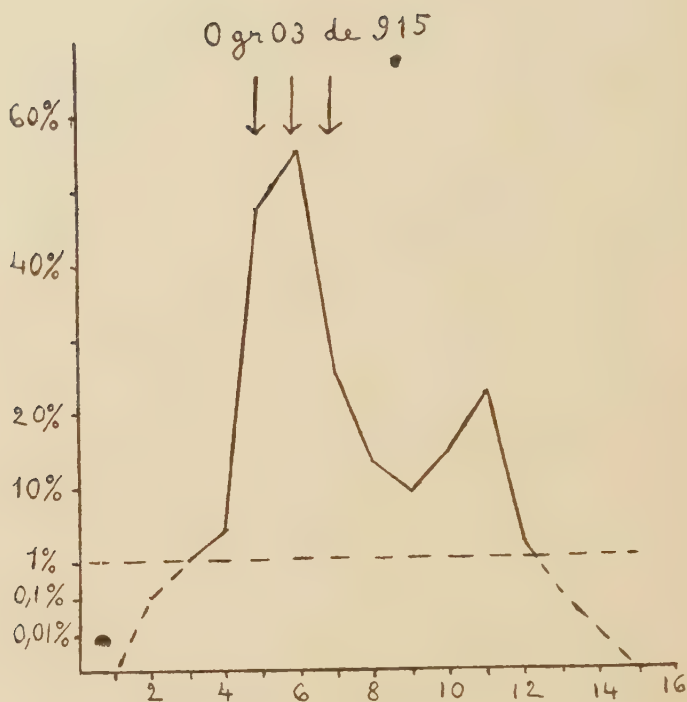
Le 26 février, les poulets B⁹, B¹⁰ et N²⁴ reçoivent chacun par voie intraveineuse 1 cm³ de sang citraté du Poulet B¹⁷ (cité dans l'expérience précédente) au moment où celui-ci avait 45 % d'hématies parasitées. Chez le poulet B⁹, témoin, l'infestation sanguine apparaît le 5^e jour et atteint 37,5 % des hématies le 8^e jour après l'inoculation. Le poulet B¹⁰, dans les mêmes conditions, commence son infestation sanguine le 8^e jour; elle atteint déjà 16 % des hématies le 12^e jour lorsqu'on administre au poulet du 915 à titre curatif. Le poulet N²² contrairement aux précédents reçoit un traitement précoce (0 gr. 03 de 915) quotidiennement pendant 7 jours depuis le jour de l'inoculation compris; chez ce poulet l'infestation sanguine n'apparaît que le 10^e jour et ne dépasse pas ensuite 3 % des hématies, sans qu'aucun autre traitement ait cependant été fait.

TRAITEMENT CURATIF. — Les poulets ont été traités alors qu'ils avaient entre 15 et 60 % d'hématies parasitées. Les tests d'essais chimiothérapiques sur le *P. gallinacéum* ne sont pas encore suffisamment précisés pour qu'il soit facile de fixer une dose minimum curative. Pourtant cette dose paraît être d'environ 0 gr. 01 par kilog.

Sur huit poulets inoculés par voie intraveineuse et traités curativement, nous avons observé dans deux infections très graves (poulets B⁶ et B⁴) après une diminution très importante du nombre des parasites, à la suite du traitement, une recrudescence de l'infestation; dans un cas la recrudescence s'est terminée par la mort (voir poulet B⁶ sur le tableau), dans l'autre la rechute s'est éteinte ensuite sans que le traitement ait été repris.

Nous n'avons jamais observé une telle infestation en V dans les essais de thérapeutique curative effectués sur des poulets inoculés par d'autres voies. On voit très bien ce phénomène sur la courbe page 42.

Il est évidemment curieux de constater que pour le paludisme inoculé par voie intraveineuse les résultats thérapeutiques diffèrent de ceux obtenus dans les paludismes obtenus par un autre mode d'inoculation, d'autant plus que chez l'homme au contraire les résultats thérapeutiques sont les mêmes pour les paludismes provoqués par les inoculations intraveineuses ou sous-cutanées, mais différent pour les paludismes provoqués par piqûres d'anophèles infestés. Ce problème soulève des hypothèses dont l'étude est en cours et permettra probablement d'apporter plus de précisions aux recherches chimiothérapiques sur le *P. gallinaceum*.



Poulet B⁴. — A reçu par voie intraveineuse 0 cm³ 75 de sang citraté du poulet B⁶, contenant 60 % d'hématies parasitées (en abscisses, les jours d'infestation, en ordonnées les pourcentages d'hématies parasitées).

ACTION DU 915 F. SUR LES HEMATOZOAIRES DE L'HOMME

Appliqué à la thérapeutique du paludisme humain, le 915 a donné les résultats qu'on pouvait espérer à la suite des premiers essais de 852 et 915 sur les paludismes aviaires.

Nous rapportons ici le résumé d'un certain nombre d'observations publiées ou inédites, relatives à l'action du 915 sur les paludismes humains.

OBSERVATIONS DE MARCHOUX ET CHORINE (1933).

Ces auteurs ont été les premiers à utiliser le 915 chez l'homme.

Ils ont traité 44 cas de paludisme à *P. vivax*; sept d'entre-eux, disent-ils, l'avaient rapporté des pays chauds ou de Corse; les trente-sept autres étaient des paralytiques généraux soumis à la malariathérapie, à l'aide de trois souches différentes de plasmodium vivax et traités après le huitième accès. Le produit a toujours été administré en cachets par la voie buccale.

« PALUDISME EXPÉRIMENTAL ».

1°) La dose de 0 gr. 10 par jour, donnée à un de

nos malades pendant cinq jours, n'a pas interrompu les accès, ni altéré les parasites..

2°) Avec 0 gr. 20 par jour, administrés en deux fois pendant six jours, chez dix malades les accès ont disparu en deux à trois jours, et les parasites en trois à quatre jours. Six d'entre eux ont rechuté du douzième au vingt-septième jour. Pour les quatre autres la guérison a été complète et la réaction de HENRY pratiquée quarante à quarante-cinq jours après le début du traitement s'est montrée négative.

3°) La dose de 0 gr. 30 par jour administrée en trois fois pendant six jours a amené chez dix autres impaludés la disparition des accès en quarante-huit heures, et des parasites en deux à trois jours. Aucun d'entre eux n'a rechuté : chez tous la réaction de HENRY est devenue négative en trente-cinq à quarante-cinq jours.

4°) Dix autres paralytiques généraux ont été traités avec 0 gr. 45 par jour pendant six jours, avec les mêmes résultats que ci-dessus.

5°) A sept malades, on a administré par jour, en trois fois, 0 gr. 60 en six jours. Les parasites se sont évanouis en quarante-huit heures, et la substance active donnée au moment de l'accès a empêché l'accès suivant. La réaction de HENRY, pratiquée chez cinq de ces paralytiques généraux est devenue négative de trente à trente-cinq jours après le début du traitement.

6°) Les poids de nos malades variaient de 37 à 72 kilogs. Ils ont reçu par kilog de 50 à 100 milligrammes de substance active en six jours.

« PALUDISME CONTRACTÉ ».

1°) Un malade, qui a reçu 0 gr. 30 par jour pendant six jours, a été guéri et la réaction de HENRY est devenue négative trente-six jours après le début du traitement.

2°) Chez cinq malades auxquels on a administré 0 gr. 60 de 915 par jour pendant six jours, les parasites ont disparu en deux à quatre jours, et les accès dans le même temps. Trois d'entre eux ont une réaction de HENRY négative dans le laps de temps normal; les deux autres, trop récemment traités, n'ont pas encore été éprouvés.

3°) Un jeune homme qui avait contracté le paludisme en Corse a absorbé 0 gr. 30 de 915 pendant six jours, puis 0 gr. 40 pendant quatre jours; il a rechuté dix jours après la cessation du traitement; il a repris 0 gr. 60 pendant six jours et a fait une deuxième rechute au bout de quatorze jours. Traité par un autre produit, il est en observation.

(Ce dernier malade s'est soigné chez lui en dehors du contrôle des auteurs).

« ACTION DU PRODUIT EXPÉRIMENTÉ ».

1°) *sur l'homme.*

Toutes les doses que nous avons administrées ont été supportées sans inconvénients par tous nos patients. Un seul, un jeune homme de seize ans, avec un foie débordant de quatre doigts les fausses côtes,

s'est plaint de légères douleurs épigastriques après avoir absorbé pendant six jours 0 gr. 60 de 915.

2°) *sur le parasite.*

Les hématozoaires manifestent des signes d'altération en vingt-quatre heures. Le cytoplasme se déchiquette en plusieurs fragments peu colorables et finit par disparaître dans une période de temps qui varie avec la dose de médicament employée. Le noyau subit une lyse progressive. Les grains de SCHUFFNER s'effacent en vingt-quatre heures ou 36 heures. Schizontes et gamètes se comportent de même dans le même temps.

Le Stovarsol n'intervient pas dans l'activité du 915. Deux paludéens ont été traités pendant six jours avec 0 gr. 30 de produit pur (852 F) par jour. Ils ont guéri complètement et sans rechute.

OBSERVATIONS

DE ANDRÉ SERGENT ET P. VOGT (1934)

Contrairement aux précédents, ces auteurs ont fait leurs essais sur des malades infestés par *P. falciparum* ayant contracté leur paludisme d'une façon naturelle en Afrique du Nord.

« Dix-neuf malades étaient des indigènes marocains nouvellement arrivés dans la région de Marengo et hospitalisés pour paludisme aigu de première invasion

(tierce maligne pure). Quatorze autres étaient des indigènes marocains ou algériens, paludéens chroniques, infectés depuis longtemps et entrés à l'hôpital pour des rechutes.

« Tous ces malades furent traités par le 915 seul, administré en cachets à des doses quotidiennes de 1 gr. 05, de 0 gr. 90, de 0 gr. 60 ou de 0 gr. 40 prises en trois fois dans la journée.

« Le parasitisme du sang des malades a été suivi par des examens microscopiques de frottis faits deux fois par jour, le nombre des parasites étant compté dans cent champs microscopiques. Si les parasites n'étaient pas visibles sur les frottis, on les recherchait dans les gouttes épaisses.

« 1° Deux malades absorbèrent une dose quotidienne de 1 gr. 05 pendant cinq jours. Les résultats ont été favorables : les formes jeunes et les schizontes de *P. praecox* ont diminué brusquement de nombre dans les deux premiers jours et ont disparu totalement des frottis et des gouttes épaisses après quatre ou cinq jours de traitement. Il n'y a pas eu de symptômes d'intolérance. Les malades sont sortis de l'hôpital quelques jours après la fin de leur traitement et n'ont plus été revus.

« 2° Une dose journalière de 0 gr. 90 fut administrée à quatre malades pendant cinq jours et à un malade pendant six jours. Les résultats ont été bons : les schizontes et les gamètes de *P. praecox* ont disparu rapidement et la température est revenue à la normale en deux ou trois jours. Mais il y eut des rechutes et

des signes d'intolérance chez deux malades (les autres malades sortis de l'hôpital peu de jours après la fin de leur accès n'y sont plus revenus). Les rechutes se produisirent quatorze jours après la fin du traitement chez un malade et vingt-et-un jours chez l'autre. Les symptômes d'intolérance, bénins chez un malade, furent graves chez l'autre qui avait reçu six jours de suite une dose quotidienne de 0 gr. 90 et avait ainsi absorbé une dose totale de 5 gr. 40 de 915. Il a présenté des vomissements abondants d'abord alimentaires, puis porracés, débutant quatre jours après la fin du traitement et persistant une quinzaine de jours malgré les injections quotidiennes de chlorhydrate d'adrénaline et des injections massives d'eau glucosée.

« 3° En raison de ces symptômes d'intolérance, nous avons diminué la dose quotidienne de 915. Nous n'avons plus donné qu'une dose journalière de 0 gr. 60.

« Les résultats ont été aussi bons qu'aux doses supérieures, mais il y eut des rechutes. Sept malades rechutèrent peu de temps après la fin du traitement, cinq après huit jours, un après dix jours et un autre après un mois. L'un de ces sept malades fit plus tard deux autres rechutes.

« Le 915 fut assez bien toléré à cette dose de 0 gr. 60 administrée en trois fois dans la journée. Sur les douze malades, neuf supportèrent bien le traitement, sauf qu'ils présentèrent une grande lassitude, les trois autres eurent quelques vomissements alimentaires, deux au cours du traitement, le troisième, trois jours après la fin du traitement.

« 4° Ayant obtenu de bons résultats avec le 915 administré à la dose quotidienne de 0 gr. 60 en trois prises, nous avons expérimenté une dose journalière de 0 gr. 40 en deux priss. Les résultats ont été médiocres : absorbé à cette dose quotidienne par onze malades pendant six jours, le 915 a eu peu d'action sur la température et n'a exercé qu'une faible action destructive sur les schizontes et sur les gamètes. Les parasites, aussi bien schizontes que gamètes, ont persisté pendant toute la durée du traitement chez huit malades sur douze. Il n'a pas empêché les rechutes thermiques et parasitaires de se produire peu de temps après la fin du traitement. Dans tous les cas, le médicament a été parfaitement toléré par l'organisme.

« 5° D'autre part, nous avons traité pendant cinq jours, deux enfants indigènes atteints de paludisme chronique à *P. praecox*. Le premier, âgé de 5 ans, a reçu 0 gr. 20 par jour, le second, âgé de dix ans, 0 gr. 30. Les résultats ont été bons ».

OBSERVATION DE H. MONIER (1936).

Les observations de cet auteur ont été prises à Madagascar. Les malades ont tous reçu deux cachets à 0 gr. 30 de 915 F par jour, pendant cinq jours (soit 0 gr. 60 par jour).

Le nombre des malades traités a été de trente-six, se répartissant en trente porteurs de *P. vivax*, tous porteurs de gamètes, quatre porteurs de *P. falciparum*

avec gamètes, deux porteurs de *P. malariae* avec gamètes.

L'effet immédiat du traitement a été excellent, la stérilisation a été obtenue généralement en deux jours; le traitement par le 915 a permis, après cinq jours d'un traitement par la Quinacrine qui n'avait pas fait disparaître les parasites, la guérison en trois jours d'un malade grave. Il n'y a pas de différence thérapeutique notable suivant les variétés parasitaires. On doit noter, toutefois, un insuccès complet avec *P. vivax*.

La guérison est restée confirmée dans trente-deux cas à trente jours. Il y a eu quatre rechutes à *P. vivax*.

Le médicament a été bien supporté; on a constaté seulement dans quatre cas de traces d'albumine, dans un cas quelques vertiges.

OBSERVATIONS DE PH. DECOURT (inédites).

Ces observations ont été recueillies en Tunisie en 1933, dans la région d'Enfidaville, sur une population débilitée par la sous-alimentation, et en proie à un paludisme très meurtrier. Elles ont porté sur dix-huit malades dont trois adultes et 15 enfants.

La dose de 915 F. administrée a été environ 0 gr. 015 par kg. chez l'enfant, de 0 gr. 012 par kg. chez l'adulte.

Presque tous les malades ont reçu cette médication pendant quatre jours, la dose totale représentant en-

viron 0 gr. 06 par kilog. chez l'enfant. Deux malades ont été traités pendant un temps plus prolongé, l'un pendant huit jours avec une dose totale de 0 gr. 136 par kg., l'autre pendant sept jours avec une dose totale de 0 gr. 12 par kilog.

A ces doses, le médicament n'a provoqué aucun trouble malgré l'état général très mauvais de la plupart des malades traités.

Tous les malades étaient porteurs de *P. falciparum*, excepté un porteur de *P. vivax*. Les gamètes ont disparu le troisième ou le quatrième jour (soit deux à trois jours après le début du traitement), sauf dans un cas où ils n'ont disparu que le septième jour.

Les schizontes ont disparu le troisième ou le quatrième jour si ce n'est une fois où les schizontes de *P. falciparum* n'ont disparu qu'au septième jour; chez ce malade, enfant pesant 15 kgs, et qui avait déjà été atteint de paludisme l'année précédente, l'administration simultanée de 0 gr. 20 de Quinacrine et de 0 gr. 20 de Stovarsol par jour pendant quatre jours s'était auparavant montrée sans effet sur les schizontes qui étaient restés très nombreux (plus d'un par champ) et n'avait abaissé la température que faiblement et momentanément, ce qui indique une résistance très élevée et exceptionnelle à la thérapeutique.

Il faut noter également que dans certains traitements très courts (2 jours), le sang est devenu négatif après la cessation du traitement; l'action du 915, comme celle des autres médicaments synthétiques se prolongerait donc après cessation du traitement.



Au total, 168 malades ont été traités par le 915; dans 131 cas, ce médicament a été expérimenté sur les malades ayant contracté spontanément le paludisme dans des régions diverses : Algérie, Tunisie, Madagascar, Corse; il s'agissait, tantôt de paludisme d'inoculation, tantôt de paludisme de rechute.

Les essais ont porté également sur 37 paralytiques généraux impaludés artificiellement à Paris, dans un but thérapeutique, par inoculation directe de sang virulent.

Si l'on étudie toutes ces observations, on est amené à faire quelques remarques : dans les 168 observations, la dose journalière a oscillé presque toujours entre 0 gr. 40 et 1 gr. 05 chez l'adulte, et entre des doses correspondantes chez l'enfant.

La tolérance a presque toujours été parfaite : on a observé, dans quelques cas seulement, dans les urines, des traces d'albumine qui étaient probablement en rapport avec le paludisme, et une fois des vomissements répétés chez un malade ayant reçu 5 gr. 40 de 915 en six jours.

De l'ensemble de ces observations prises dans des contrées différentes, il ressort que la dose optimale journalière chez l'adulte paraît être de 0 gr. 60 pendant une période de quatre à six jours, le 915 F se montrant à cette dose actif à la fois sur les gamètes et les schizontes.

L'étude du médicament est encore malheureusement très incomplète; sa posologie et la durée du traitement chez l'homme auraient besoin d'être précisées. L'étude des rechutes à longue distance après traitement n'a pas été faite; on ignore, en outre, s'il possède une action antisorogonique.

Le 915 n'en est pas moins un médicament antipaludique dont l'intérêt, d'après les expériences déjà faites, ne paraît pas négligeable; il est regrettable que les difficultés de sa fabrication en aient empêché l'emploi. Il serait intéressant, malgré tout, de continuer l'étude de ce médicament ou d'un autre sel ayant également comme base le 852 F.

Jours : (le 1 ^{er} correspond à l'inoculation)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
EXPÉRIENCE A : poulet B ⁶ (1) — B ⁶ (2)	0	0	0	0	0,01	0,06	0,2	2		0g03 60	0g03 55	0g03 44	18	33	50	+
EXPÉRIENCE B : poulet B ¹⁷ (2) — B ³ (1) (2) — B ⁴ (1) (2) — B ²² (1) (2)	0 0,03 0	0,1 0,03 0	0,5 0,03 0	2 0 0	8 0 0	45 0 0	40 0 0	40 0 0	6 0,01 0	2 0,2 14	0,1 0,5 22	0,1 0,5 2	0,01 0,1 0,1		0,01 0,01 0	0 0 0
EXPÉRIENCE C : poulet G ¹ (1) (2)	0	0,03 0	0,03 0	0,03 0	0,03 0	0,03 0	0,03 0	0,03 0	0,1		5	16	0,03 17	2	0,01	0
EXPÉRIENCE D : poulet J (1) (2) — 16 (1) (2)	0 0	0 0	0 0	0,1 0	0,5 1	10 6	0,09 20	0,09 32	0,09 6		0,01 0,01	0,01 0,01	0 0			

(1) Dose de 915 par kg. de poids.

(2) Pourcentage d'hématies parasitées.

Le poids des poulets utilisés est compris entre 900 et 1.100 grammes.

Expérience A. — Les poulets de cette expérience ont reçu par voie intraveineuse 1 cm³ de sang citraté du poulet 17, contenant 1 % d'hématies parasitées.

Expérience B. — Les poulets ont reçu par voie intraveineuse 0 cm³ 75 de sang citraté du poulet B⁶, contenant 60 % d'hématies parasitées.

Expérience C. — Les poulets ont été placés pendant une nuit dans la cage N° 259 XXIV, contenant des *Stegomyia facia* qui avaient fait un repas de sang infectieux, 21 jours auparavant.

Expérience D. — Les poulets ont reçu par voie intraveineuse 0 cm³ 5 de sang citraté du poulet T, contenant 8 % d'hématies parasitées.

CONCLUSIONS

1°) Parmi les corps de la série quinoléique, la Praequine (plasmochine) et la Rhodoquine (710 F) possèdent une grande activité à l'égard des formes sexuées des plasmodes aviaires et humains, y compris les gamètes du *Plasmodium falciparum*.

Aux doses gaméticides, ces deux médicaments n'ont qu'une action schizonticide très faible.

2°) La toxicité de ces deux produits est variable suivant les circonstances. Chez l'homme les signes d'intolérance n'ont été observés, sauf cas exceptionnels, que pour des doses totales dépassant 0 gr. 20 chez l'adulte. Ils n'ont été vus avec une grande fréquence qu'à des doses nettement plus élevées.

3°) Le 852 FOURNEAU, qui représente, dans la série des homologues supérieures de la Praequine obtenus par l'allongement de la chaîne diaminée fixée sur le noyau méthoxyquinoléinique, le terme en C¹¹, se montre beaucoup moins toxique que les corps précédents.

4°) L'activité gaméticide du 852 F. chez le calfat infecté par l'*Haemoproteus paddae*, n'apparaît qu'à des doses très supérieures à celles de la Praequine et de la Rhodoquine.

5°) A ces doses gaméticides, le 852 F présente une activité schizonticide manifeste chez le canari infesté par *Plasmodium relictum*.

6°) Le 915 Fourneau est le stovarsolate du 852; ce produit est efficace dans le traitement de l'infection expérimentale de la poule par le *Plasmodium gallinaceum*.

7°) Chez l'homme le 915 F a été utilisé à des doses variant entre 0 g. 40 et 1 g. 05 (pour un adulte); il a montré une activité à la fois schizonticide et gaméticide sur les divers plasmodes humains.

8°) La tolérance du 915 F a été bonne chez 168 malades traités. Un seul sujet a présenté des vomissements répétés après avoir absorbé 5 gr. 40 de 915 F. en six jours, sans qu'on puisse affirmer que l'absorption du médicament est la cause de ces vomissements.

9°) Les résultats déjà obtenus avec le 915 F semblent indiquer que ce médicament aurait peut-être pu rendre des services dans la thérapeutique du paludisme si les difficultés techniques de sa fabrication n'en avaient empêché l'utilisation pratique.

Vu : *Le Président de Thèse,*
E. BRUMPT.

Vu : *Le Doyen,*
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- BOVET (D.) et DEMANCHE (Mlle L.). — Nouveaux produits actifs dans le paludisme aviaire : une quinoléine de synthèse agissant sur les schizontes et sur les gamètes (F. 852). *Ann. de l'Institut Pasteur*, Octobre 1933, T. LI, p. 528.
- BOVET (D.), BENOIT (Mlle L.), ALTMAN (R.). — Action thérapeutique de quinoléines à poids moléculaire élevé, homologues de la plasmoquine, sur les hématozoaires des calfats et des serins. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 14 mars 1934, p. 236.
- BRUMPT (E.). — Paludisme aviaire. *Plasmodium gallinaceum* n. sp. de la poule domestique. *C. R. Ac. des Sc. T. CC.*, p. 783 (1935).
- Etude expérimentale du *Plasmodium gallinaceum*, parasite de la poule domestique. Transmission de ce germe par *Stegomyia fasciata* et *Stegomyia albopicta*. *Ann. de parasitologie humaine et comparée*, T. XIV, N° 6, 1^{er} novembre 1936, p. 597.
- Précis de parasitologie, 5^e édit. (Masson 1936).
- Schizogonie parfois intense du *Plasmodium gallinaceum* dans les cellules endothéliales des poules. *C. R. Soc. Biol.*, T. CXXV, 3 juil. 1937, p. 810.
- BRUMPT (E.) et BOVET (D.). — Action des médicaments antimalariques sur les calfats infectés simultanément par le *Plasmodium paddae* et par l'*Haemoproteus oryzivora*. *Ann. de parasitologie*, T. XIV, N° 5, 1^{er} septembre 1936, p. 457.
- BRUMPT (E.), BOVET (D.) et BRUMPT (L.). — Action des médicaments antipaludiques sur l'infection de la poule par le *Plasmodium gallinaceum*. *Sonderabdruck aus der fest-*

- schrift Nocht* 1937. Herausgegeben vom Institut für schiffs. und tropenkrankheiten in Hamburg.
- COLLIER et KRAUSE. — Zur Chemotherapie der Halteridium infektion des Reinfinken. *Ztschr. f. Hyg.*, CX, 1929, p. 522.
- DECOURT (Ph.). — Première note sur l'action comparée de la quinine et de divers corps synthétiques sur les gamètes du *Plasmodium falciparum*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, N° 3, 14 mars 1934, p. 242.
- Foie et paludisme. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 1935.
- Etudes sur la toxicité de la Praequine (Plasmochine) et de la Rhodoquine (710) (2° note). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 11 mars 1936, p. 328.
- Les bases d'une thérapeutique curative du paludisme. *Rivista di Malariologia*, fasc. 5, vol. XV, 1936, p. 358.
- Les bases d'une chimioprophylaxie collective du paludisme et la prévention des rechutes. *Rivista di Malariologia*, fasc. I, vol. XVI, 1937, p. 60.
- La thérapeutique curative spécifique du paludisme. *Bull. de la Soc. de Thér.*, N° 9, Décembre 1936.
- La maladie palustre dans ses rapports avec la Thérapeutique. *Presse Médicale*, N° 21, 13 mars 1937.
- FOURNEAU (E.), TREFOUEL (M. et Mme), STEPHANOPOULO, BENOIT (Mlle), LESTRANGE (Mme de), KENNETH, MELVILLE (I.). — Contribution à la chimiothérapie du paludisme. Essais sur la malaria des canaris. *Ann. de l'Institut Pasteur*, T. XLIV, Mai 1930, p. 503.
- FOURNEAU (E.), TREFOUEL (M. et Mme), BOVET et BENOIT (Mlle). — Contribution à la chimiothérapie du paludisme. Essais sur les calfats. — Premier Mémoire : *Ann. de l'Institut Pasteur*, T. XVII, Mai 1931, p. 514. — Deuxième Mémoire : *Ann. de l'Institut Pasteur*, T. L., Mai 1933, p. 731.
- FROILANO DE MELLO. — Sur l'emploi de la Plasmochine dans le traitement du paludisme. *Presse Médicale*, N° 75, 18 septembre 1929, p. 1215.

- HENRY (Ch.). — La lutte anti-paludique en Tunisie. *Thèse Paris* 1936 (Legrand édit.).
- JOYEUX (Ch.) et SICE (A.). — Précis de médecine coloniale (Masson 1937).
- KIKUTH. — Ueber die chemotherapeutische Wirkung des Atebrin. *Deutsche med. Wochenschrift*, 1932, N° 14, p. 530.
- LÉGER. — Arsenal thérapeutique moderne contre le paludisme. *Revue coloniale de médecine et de chirurgie*, 15 octobre 1933, p. 326.
- MARCHOUX et CHORINE. — Un corps nouveau actif sur *Plasmodium vivax*. *C. R. Soc. Biol.*, T. 2, 22 juil. 1933, p. 1463.
- Traitement du paludisme par quelques produits français. *Revue coloniale de médecine et de chirurgie*, 15 décembre 1933, p. 399.
- MASSIAS. — Le 710 et le quinio-stovarsol dans le traitement du paludisme à *Plasmodium vivax* et à *Plasmodium praecox*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 8 mars 1933, p. 433.
- MIETSCH et MAUSS. — Atebrin, ein neues heilmittel gegen malaria. *Klinische Wochenschrift*, N° 33, 19 août 1933, p. 1276.
- MONIER. — *Bull. de la Soc. de Path. Exot. et de ses filiales de l'Ouest Africain et de Madagascar*, T. XXIX, 14 avril 1936, p. 321.
- MUHLENS. — *Beihefte z. Arch. f. Schiffs u Tropenhyg.*, 1926, N° 3.
- ROEHL. — Die Wirkung des Plasmochins auf die Vogelmalaria. *Beihefte z. Arch. f. Schiffs. u. Tropenhyg.*, XXX, 1926, p. 11. *Beihefte z. Arch. f. Schiffs. u. Tropenhyg.*, 1927, N° 1.
- SAUTET. — Traitement du paludisme par le 710 et le 574 associés ou non à la quinine ou au quinstovarsol. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 14 déc. 1932, p. 1074.
- SCHULEMANN et MEMMI. — Plasmochin, ein synthetisches gegen die Malaria infektion wirksames chinolin derivat. *Beihefte 2, Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, XXI, 1927, p. 59.
- SERGEANT (A.) et VOGT (P.). — De l'action de deux produits

synthétiques, la Rhodoquine U (915) et la Quinacrine sur le *Plasmodium praecox* (falciparum) aux différents stades de son évolution. *C. R. Soc. Biol.*, 15 février 1934, p. 1101.

— Expérimentation du 915 Fourneau ou Rhodoquine U contre la tierce maligne à *Plasmodium praecox*. *Arch. de l'Institut Pasteur d'Algérie*, T. XII, 1^{er} mars 1934.

— Essais de traitement de la tierce maligne par le 915 Fourneau ou Rhodoquine U. *Bull. Soc. Path. Exot.*, T. XXVI, 13 déc. 1933, p. 1255.

SERGENT (Ed. et El.), CATANEI, TRENSZ et SERGENT (A.). — Etude de l'action du 710 F sur le paludisme des oiseaux à *Plasmodium relictum*. *Ann. de l'Institut Pasteur*, T. XLVII, Juil. 1931, p. 57.

SICAULT et DECOURT (Ph.). — Observations sur 25 paludéens traités par la Rhodoquine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 14 fév. 1934, p. 146.

SIOLI. — *Beihefte z. Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg.*, 1926, N° 3.

SZEKER. — Influence des différents traitements sur le taux des rechutes dans le paludisme. Paris 1936 (Sagra, Edit.).

